

DER METABOLISMUS VON DEHYDROEPIANDROSTERON-SULFAT
IN DER MENOPAUSE

Karin Ohmer, geb. Christmann

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik
Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DER METABOLISMUS VON DEHYDROEPIANDROSTERON-SULFAT
IN DER MENOPAUSE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Karin Ohmer, geb. Christmann
aus Zloczew

Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf

Referent: Professor Dr. G.W. Oertel

Korreferent: Professor Dr. V. Friedberg

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 1973



Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN 1
TELEFON 06132/57 11

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
1. Die Menarche	1
2. Die Geschlechtsreife	1
3. Das Klimakterium	2
4. Gynäkologische Befunde im Klimakterium	2
5. Symptomatik des Menopausesyndroms	3
6. Therapie des Menopausesyndroms	4
7. Problematik der Östrogentherapie	4
8. Vorteile der Substitutionstherapie mit DHEA-S	5
II. Material und Methodik	6
1. Versuchsanordnung	6
2. Aufarbeitung des Plasmas	8
3. Aufarbeitung des Urins	13
III. Ergebnisse	17
1. Ergebnisse der Plasmauntersuchungen	17
2. Ergebnisse der Urinuntersuchungen	24
IV. Diskussion	30
1. Therapie des Menopausesyndroms mit DHEA-S	30
2. C ₁₉ -Steroide im Plasma	31
3. C ₁₈ -Steroide im Plasma	32
4. C ₁₉ - und C ₁₈ -Steroide im Urin	32
5. Zusammenfassende Beurteilung	33
V. Zusammenfassung	34
VI. Literaturverzeichnis	36

I. EINLEITUNG

1. Die Menarche

Ausdruck des hormonellen Geschehens bei der Frau ist primär die Menstruation. Davon ausgehend kann man zwei Zeitpunkte festhalten: nämlich den des ersten Auftretens einer Blutung und denjenigen, an dem es zu einem Sistieren der Blutung kommt. .

Ersterer Zeitpunkt wird als Menarche bezeichnet. In unserem Lebensraum tritt die Menarche im allgemeinen mit 12 bis 13 Jahren auf (54,61). Aber bereits vor diesem Zeitpunkt kommt es zu einem latenten Reifungsprozeß, der sich in einer, wenn auch schwer zu erfassenden, langsamen Erhöhung der Basalsekretion von Gonadotropinen und daraus resultierend von Östrogenen ausdrückt. Mit dem Auftreten der Menarche ist dieser Reifungsprozeß jedoch keineswegs abgeschlossen. Während der ersten Jahre der Zyklusentwicklung findet sich noch ein hoher Prozentsatz anovulatorischer Zyklen, die zwar eine gewisse östrogene Ausreifung erkennen lassen, das eigentlich generative Geschehen jedoch mit Ovulation und Ausbildung eines Corpus luteum nicht zeigen (22). Erst nach einiger Zeit kommt es zu einer allmählichen Stabilisierung des Zyklusgeschehens. Dieses ist sicherlich auch unter dem Gesichtspunkt der gesamten körperlichen, insbesondere aber der adrenalen Reifung zu betrachten.

2. Die Geschlechtsreife

Im Zeitraum der Geschlechtsreife sind innerhalb eines regelmäßigen Zyklus zwei dominierende Phasen zu unterscheiden. Gesteuert durch einen biologischen Rhythmus, ist die erste Phase durch die Reifung des Follikels und der damit verbundenen Östrogenausscheidung gekennzeichnet. Die Steuerung erfolgt über den entsprechenden Releasing-Faktor durch FSH. Die am deutlichsten faßbare Sekundärwirkung spielt sich am Endometrium ab, und zwar im Sinne einer Proliferation. Die zweite Phase wird durch die Ovulation eingeleitet, für die eine beginnende LH-Sekretion erforderlich zu sein scheint (10,28,36,56). An den im Ovar verbliebenen Follikeln bildet sich ein Corpus luteum, das nun neben Östrogenen in vermehrtem Maße Progesteron zu bilden vermag. Dabei ist als wichtigste Sekundärwirkung die sekretorische Umwandlung des Endometriums anzusehen. Durch Rückkopplung der biologisch aktiven Steroide kommt es zu einer Hemmung der Gonadotropinsekretion, zu einer Senkung der Steroidproduktion und schließlich auf Grund einer nun mangelhaften Stimulierung des Endometriums zur Abbruchblutung.

3. Das Klimakterium

Gegen Ende der Geschlechtsreife nimmt im Rahmen der allgemeinen Alterung des Organismus auch die ovarielle Funktion ab. Dies dürfte unabhängig vom Vorhandensein generativer Zellen in einer Veränderung der Enzymaktivitäten des Ovars zu sehen sein. Auf Grund einer möglicherweise verminderten Reaktionsfähigkeit ovarieller Enzyme auf gonadotrope Reize bleiben schließlich Ovulation und damit auch die Gelbkörperphase aus. Die Zyklen werden erneut anovulatorisch. Dieser Zeitraum - etwa 6 Jahre vor der Menopause - wird als Prämenopause bezeichnet, wie aus Abb. 1 hervorgeht.

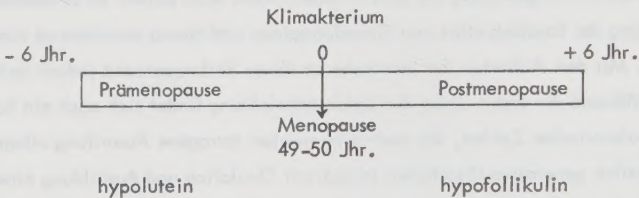


Abb. 1: Das Klimakterium

Menopause nennt man hier den Zeitpunkt, an dem zum letzten Mal eine Regelblutung auftritt, wobei als Latenzzeit einer eventuell verspäteten Regelblutung etwa 1 Jahr angenommen werden kann.

4. Gynäkologische Befunde im Klimakterium

Die auf die Menopause folgende Zeit ist dadurch gekennzeichnet, daß die ovarielle Funktion allmählich zum Erliegen kommt. Der meist blutungsfreie Zeitraum wird als Postmenopause bezeichnet. Nach R. KAISER und DAUME geht das Nachlassen der Östrogenproduktion mit einem Anstieg der Gonadotropinausscheidung einher, wie Abb. 2 zeigt (35).

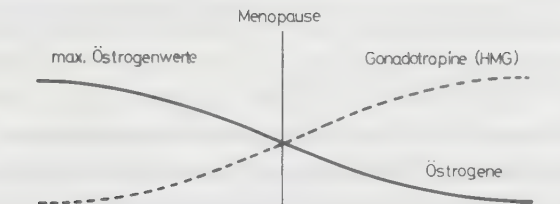


Abb. 2: Abhängigkeit der Gonadotropinausscheidung von der Östrogenproduktion.

Diese erreicht gegen Ende der Postmenopause ein Maximum, um schließlich im Senium wieder auf minimale Werte zu sinken. Ein Anstieg der Gonadotropinausscheidung läßt sich durch den fehlenden, sowohl positiven als auch negativen Rückkopplungsmechanismus des Östradiols im Zwischenhirn erklären. Der fehlende Östrogeneinfluß manifestiert sich in spezifischer Weise am weiblichen Genitale und zwar in Form einer allgemeinen Atrophie. Im zytologischen Abstrich erscheinen weitgehend atrophische Zellbilder, ebenso wie im histologischen Querschnitt des Endometriums.

5. Symptomatik des Menopausesyndroms

Neben diesen speziellen Veränderungen in der Postmenopause treten bei einem hohen Prozentsatz von Frauen Beschwerden auf, die gegebenenfalls einer Behandlung bedürfen. Das sogenannte Menopausesyndrom umfaßt etwa folgende Symptomatik. Als erstes sei der vegetative Symptomenkomplex erwähnt, bei dem neben Kopfschmerzen, Kreislauf labilität, Schlafstörungen u.a., vor allem aber Hitzewallungen zu nennen sind. Häufig tritt das psychische Syndrom mit Nervosität und depressiver Stimmungslage in den Vordergrund (2, 17, 30, 37). Schließlich sind noch die Störungen im Metabolismus zu erwähnen, vor allem die zunehmende Neigung zu arteriosklerotischen Veränderungen. Man diskutiert als Ursache dafür den Ausfall einer protektiven Östrogenwirkung auf Cholesterinspiegel, Blutdruck und mesenchymalen Stoffwechsel (13, 19, 25, 52).

In Analogie zur Menopause wird auch der Begriff Adrenopause gebraucht, und zwar als Ausdruck einer verminderten Nebennierenrindenaktivität. Die Veränderungen der adrenalen Sekretion manifestieren sich hauptsächlich in einer deutlichen Verminderung der Plasmaspiegel von sulfokonjugiertem Dehydroepiandrosteron. In diesem Zusammenhang weisen J. SONKA et al. auf die Möglichkeit der Existenz eines DHEA-Mangelsyndroms hin (59).

6. Therapie des Menopausesyndroms

Wie bereits oben angeführt, können die Symptome des Menopausesyndroms, einzeln oder in Kombinationen, derartige Grade erreichen, daß eine Behandlung nötig wird. Neben einer Therapie mit Psychopharmaka, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, lag ein Behandlungsversuch mit natürlichen oder synthetischen Östrogenen nahe, und zwar im Sinne einer Substitutionstherapie. Dabei ergab sich im allgemeinen neben guten subjektiven Ergebnissen auch eine klinisch verifizierbare Östrogenwirkung.

Die zuvor gesteigerte Gonadotropinausscheidung wird reduziert (42). Weiterhin tritt eine deutliche Proliferation des Vaginalepithels auf (5); ein Umstand, der neben dem Rückgang kolpitischer Beschwerden auch die Frühdiagnose des Portiokarzinoms mit Hilfe der vaginalen Zytologie erleichtert. Die anfänglich mit Atrophie und Entzündung verknüpften Dyskariosen verschwinden in den meisten Fällen unter einer solchen Therapie. Die erzielten Erfolge können demnach als befriedigend betrachtet werden.

7. Problematik der Östrogentherapie

Dennoch erscheint eine Langzeittherapie mit Östrogenen problematisch. Zum einen sei erwähnt, daß die Diskussion einer eventuellen kanzerogenen oder auch kokanzerogenen Wirkung noch nicht abgeschlossen ist (18,31,60). Daher empfiehlt sich eine gewisse Zurückhaltung vor allem bei solchen Patientinnen, bei denen auch nur andeutungsweise der Verdacht eines malignen Prozesses im Bereich des Genitals oder der Mammæ gegeben ist.

Weiterhin gibt es ausgesprochene Östrogenunverträglichkeitserscheinungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Mastopathie und das sogenannte Beinsyndrom. Unerwünschte Wirkungen auf die Funktion der Nebennierenrinde, Glucosetoleranz, Leberverträglichkeit und Blutgerinnung werden diskutiert (43,51).

Eine weitere sehr wichtige Einschränkung der Östrogensubstitution stellt die rezidivierende Hyperplasieblutung dar. Diese ist für die Patientinnen um so unangenehmer, als jede

Blutung in der Postmenopause den histologischen Ausschluß eines Neoplasmas durch Küretage erforderlich macht.

8. Vorteile der Substitutionstherapie mit DHEA-S

Die genannten Östrogenwirkungen erfordern unter Umständen das Absetzen einer derartigen Therapie, was in den meisten Fällen ein Rezidiv des Menopausesyndroms zur Folge hat. Es schien daher notwendig, nach einer andersartigen Therapie zu suchen. Ausgehend von der Tatsache, daß sulfokonjugiertes DHEA im Plasma während der Menopause erniedrigt ist, lag der Versuch einer peroralen Substitution mit DHEA-S nahe; zumal die Resorption und der Übergang des DHEA-S in den peripheren Kreislauf als DHEA-Sulfatid in einer Reihe von Arbeiten nachgewiesen werden konnte (27,39,40,45). Der Versuch zu einer derartigen Therapie gewann an Interesse, da - wie in der Diskussion noch weiter ausgeführt werden soll - DHEA-S einen vorzüglichen Vorläufer der Östrogene darstellt (12,33,41,45,48,58). Die mit dieser Therapie gewonnenen Ergebnisse sollen hier kurz geschildert werden.

Bei einer Dauertherapie mit 20 mg bzw. 40 mg DHEA-S pro die kam es nach einer 2 bis 4 wöchigen Latenzzeit zu einer Remission der klimakterischen Beschwerden, und zwar in einem Prozentsatz, der den Ergebnissen mit der Östrogentherapie vergleichbar ist. Neben der guten klinischen Verträglichkeit - Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben - zeigte sich eine deutliche Proliferation des Vaginalepithels, wobei anhand der Kernpyknoseindices eine östrogene Wirkung möglich erscheint (33,34,55). Eine gewisse Proliferationstendenz ließ sich auch am Endometrium feststellen, ohne daß man jedoch Hyperplasieblutungen beobachtet hätte (55). Ein wesentlicher Punkt war der Ausschluß von Virilisierungserscheinungen, die in keinem der beschriebenen Fälle auftraten (33,55).

Im Zusammenhang mit der Therapie des Menopausesyndroms durch DHEA-S schien es notwendig, Untersuchungen über die endogene DHEA-Produktion, sowie über den Metabolismus des applizierten Steroids mit Hilfe einer radioaktiv-markierten Tracerdosis anzustellen.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchsanordnung

Vier Patientinnen - alle im Zustand noch abdominaler Totalexstirpation - erhielten eine einmalige intravenöse Injektion von 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteron-Sulfat gelöst in 10 ml 1% igem Äthanol in physiologischer Kochsalzlösung. Es wurden jeweils 40 bis 50 Mio. Impulse - spezifische Aktivität 18 300 mCi/mMol - appliziert.

1. Pat. A:	67 Jhr.	}	erhielten 40 000 000 Impulse
2. Pat. B:	48 Jhr.		
3. Pat. C:	48 Jhr.	}	erhielten 50 000 000 Impulse
4. Pat. D:	41 Jhr.		

Patientin C und D waren über längere Zeit mit 20 mg DHEA-S behandelt worden. Patientin A und B standen nicht unter Therapie.

Bei allen vier Patientinnen wurde in bestimmten Abständen Blut entnommen und der 0 bis 24 Std. und 24 bis 48 Std.-Urin gesammelt. Die Abstände der einzelnen Blutentnahmen und die jeweils entnommenen Blutmengen zeigt Tab. 1.

Pat.	Abstände der Blutentnahmen in min.		Entnommene Blutmenge
A	1.	2 min.	5,0 ml ↓
	2.	5	
	3.	10	
	4.	15	
	5.	30	
	6.	45	
	7.	60	
	8.	90	
	9.	120	
	10.	-leer-	
	11.	360 min. ↓	
B	wie bei Pat. A		5,0 ml
C	1.	-leer-	3,9 ml
	2.	3 min.	5,2 ml
	3.	35	3,7 ml
	4.	60	4,8 ml
	5.	90	4,0 ml
	6.	125	4,0 ml
	7.	360 ↓	3,4 ml
D	1.	-leer-	5,7 ml
	2.	2 min.	5,0 ml
	3.	5	4,6 ml
	4.	10	4,3 ml
	5.	20	4,8 ml
	6.	45	4,8 ml
	7.	70	5,0 ml
	8.	130	4,8 ml
	9.	360 ↓	5,0 ml

Tab. 1: Abstände der Blutentnahmen und jeweils entnommene Blutmengen bei den einz. Patienten nach einmaliger intravenöser Injektion von 10 ml 7 α -³H-Dehydrocorticosteron-Sulfat.

In Tab. 2 sind die Volumina der von den Patienten 2 mal über 24 Std. gesammelten Urinmengen dargestellt. Es wurden jeweils 50 ml der Tagesmenge aufgearbeitet.

Pat.	Urinmenge/24 h	Urinmenge/48 h	aufgearb. Urin
A	A ₁ : 750 ml	1 740 ml	50 ml
	A ₂ : 990 ml		50 ml
B	B ₁ : 440 ml	1 200 ml	50 ml
	B ₂ : 760 ml		50 ml
C	C ₁ : 710 ml	1 250 ml	50 ml
	C ₂ : 540 ml		50 ml
D	D ₁ : 790 ml	1 490 ml	50 ml
	D ₂ : 700 ml		50 ml

Tab. 2: Volumina der 2 mal über 24 Std. gesammelten Urinmengen

2. Aufarbeitung des Plasmas

A. Extraktion der freien Steroide

Die freien Steroide wurden mit 3 mal 2 Vol. Diäthyläther extrahiert, die Extrakte mit Wasser neutral gewaschen und eingedampft.

Packardmessung;

Der in 1 ml Methanol aufgenommene Trockenrückstand wurde in seiner Gesamtmenge im Packard-"Tricarb."-Spektrometer Mod. 3010 gemessen. Die Messung erfolgte unter Verwendung von 0,4% 2,5-Diphenyl-oxazol (POP) und 0,04 % 1,4-(4-methyl-5-phenyl-oxazolyl [2]-benzol (Dimethyl-POPOP, Packard Instruments Company, Illinois, USA) in Methanol-Toluol (1:100, v/v) als Szintillationsflüssigkeit.

B. Extraktion der Steroidkonjugate und Enteiweißung

Nach Entfernen der freien Steroide gewann man die gesamten Steroidkonjugate durch Behandlung des präextrahierten Plasmas mit 4 Vol. Aceton und Filtration von ausgefälltem Eiweiß, nachdem die Proben 1 Std. bei 37° C im Wasserbad belassen worden waren. Das Filtrat wurde mit 8 Vol. Diisopropyläther und 2 Vol. Butanol-(2) verdünnt und mit 1,5 g wasserfreiem Natriumsulfat pro ml versetzt. Nach 30 min. bei 37° C wurde erneut filtriert.

C. Trennung von Sulfatiden und Sulfaten

Um die extrahierten Steroidkonjugate in lipophile Steroidsulfatide, Steroidsulfate und Steroidglucuronoside zu trennen, ließ man das Filtrat über eine (1,5 mal 12 cm) Polyamid SC-Säule laufen (Fraktion 1).

Anschließend wurde mit 20 ml Cyclohexan-Diisopropyläther (1:1, v/v) (Fraktion 2), mit 20 ml Methanol (Fraktion 3) und mit 20 ml Methanol : HCl (99:1, v/v) (Fraktion 4) eluiert.

Fraktion 1 und 2 enthielten die Steroidsulfatide.

Fraktion 3 wurde verworfen.

Fraktion 4 enthielt die Steroidsulfate und Steroidglucuronoside.

Messung der ^3H -Aktivität

Jeweils 1/10 der Sulfatid und Sulfatfraktion wurde im Packard gemessen. Wegen zu geringer ^3H -Aktivität der Sulfatide erwies es sich als günstig, Sulfatide und Sulfate gemeinsam weiter aufzuarbeiten. Zu den Sulfatiden gab man zuvor jedoch einen Tropfen Eisessig, um diese in Sulfate zu überführen.

Äthersolvolyse (62)

Die in je 30 ml Perchlorsäure-Ätherlösung aufgenommenen Trockenrückstände wurden 24 Std. bei 37° C im Wasserbad belassen und anschließend mit Wasser neutral gewaschen.

Entfettung

Auf die gewaschenen Proben gab man je eine Messerspitze grobes Kieselgel und 70%iges Methanol. Nach 2 Std. bei 25° C wurde zentrifugiert, dekantiert und die Lösung dann eingedampft.

D. Extraktion der Östrogene

Aus dem in je 20 ml Äthylacetat gelösten Trockenrückstand wurden die Östrogene mit 2 mal 10 ml Natronlauge extrahiert. Die organische Phase, in der die neutralen Steroide zurückblieben, wurde 3 mal mit Wasser gewaschen, wobei man das erste Waschwasser mit dem Natriumhydroxydextrakt vereinigte.

E. Weiterverarbeitung der Östrogene

Nach Ansäuern des alkalischen Auszugs mit konz. HCl und nachfolgender Einstellung auf pH 8 bis 8,5 mit Natriumbicarbonat (8 %) erfolgte die Rückextraktion der Östrogene mit 3 mal 10 ml Äther. Die Ätherphase wurde eingedampft.

Dünnschichtchromatographie der Östrogene

Die mit Chloroform-Methanol (1:1, v/v) aufgenommenen Trockenrückstände wurden auf Kieselgel-G (Merck, Darmstadt) Platten überführt. Durch aufsteigende Dünnschichtchromatographie in den Systemen Chloroform-Dioxan (94:6, v/v) und Äthylacetat-Cyclohexan (2:1, v/v) ließen sich Östron, Östradiol und Östriol isolieren. Nach Anfärben der Standardverbindungen mit Berlinerblau wurden die entsprechenden Fraktionen abgekratzt, 3 mal mit Chloroform-Methanol (1:1, v/v) eluiert und die Eluate eingedampft.

Messung der ^3H -Aktivität

1/10 des in 1 ml Methanol gelösten Trockenrückstandes wurde im Packard gemessen.

F. Bestimmung der neutralen C_{19} -Steroide im Plasma

Die neutralen Steroide, die nach der Östrogenextraktion in der organischen Phase zurückgeblieben waren, wurden papierchromatographisch aufgetrennt.

Papierchromatographie (PC)

Nach aufsteigender PC des mit 50 mg unmarkierten Testosteron versetzten Rückstandes auf Schleichen Schüll Papier Nr. 289, unterwarf man die Fraktion einer absteigenden PC im System Propylenglykol-Methylcyclohexan. Nach 18 Std. legte man im UV-Licht den Testosteronstandard fest und trocknete die PC-Streifen bei ca. 45° C über 12 Std. Anhand ihres R_F -Wertes (relative Wanderungsgeschwindigkeit bezogen auf Testosteron)

wurden die Abschnitte mit den entsprechenden Metaboliten ausgeschnitten, mit 3 bis 5 ml Methanol eluiert und die Eluate eingedampft. Aus Tab. 3 gehen die R_T -Werte für die einzelnen C_{19} -Steroide hervor.

Außer DHEA wurden folgende Metaboliten isoliert:

1. Androstendiol
2. Testosteron
3. Ätiocholanolon
4. Androsteron
5. Androstendion

Messung der ^3H -Aktivität

Die Messung der ^3H -Aktivität wurde, wie schon bei den Plasma-Östrogenen beschrieben, im Packard-"Tricarb."-Spektrometer vorgenommen.

Reinigung von DHEA

DHEA wurde nach der papierchromatographischen Isolierung in sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon überführt (63). Man gab zum Trockenrückstand $200\mu\text{g}$ Dinitrophenylhydrazin (DNPH) in 0,1 ml Äthylacetat, dampfte die Lösung ein und versetzte sodann mit je $300\mu\text{g}$ Trichloressigsäure in 1,0 ml Benzol. Nach 30 min. bei 40°C im Wasserbad wurden die Proben eingedampft und sofort auf Kieselgel-G (Merck, Darmstadt) im Lösungsmittelsystem Chloroform-Dioxan (94:6, v/v) aufsteigend chromatographiert, wobei das authentische DHEA-Dinitrophenylhydrazin als Testsubstanz mitlief. Die entsprechenden Abschnitte wurden eluiert und die Eluate eingedampft.

Quantitative Bestimmung der 2,4-DNPH's

Der Trockenrückstand wurde schließlich in je 3 ml Chloroform aufgenommen und im Beckmann DK-2 Spektralphotometer der Extinktionsmessung bei 362 nm unterzogen.

Anschließend wurden die Proben eingedampft und der Radioaktivitätsmessung unterzogen.

Messung der ^3H -Aktivität

Die Analyse der ^3H -Aktivität erfolgte mit der Hälfte obigen Materials im Packard-"Tricarb."-Spektrometer.

1.	16-OH-DHEA	-	0,00
2.	Androstentriol	-	0,00
3.	16-Keto-Androstendiol	-	0,00
4.	Androstendiol	-	0,18
5.	Testosteron	-	1,00
6.	DHEA	-	1,86
7.	Ätiocholanolon	-	2,24
8.	Androsteron	-	3,34
9.	Androstendion	-	4,20

Tab. 3: R_T-Werte für die einzelnen abgetrennten Metaboliten von DHEA

3. Aufarbeitung des Urins

A. Extraktion der freien Steroide

Mit 3 mal je 2 Vol. eiskaltem Chloroform wurden zunächst die freien Steroide extrahiert und die Extrakte im Vakuum eingedampft.

Messung der ^3H -Aktivität

Der Trockenrückstand wurde in Methanol gelöst und auf seine ^3H -Aktivität im Packard-Spektrometer untersucht.

B. Extraktion der Steroidkonjugate

Nach Sättigung des Urins mit Ammoniumsulfat und Ansäuern mit konz. HCl , extrahierte man die im Trockenrückstand verbliebenen Steroidkonjugate mit 3 mal je 100 ml Äthylacetat. Die Extrakte wurden vereinigt, mit ca. 0,2 bis 0,3 ml konz. Ammoniak (25 %) versetzt und eingedampft.

C. Trennung der Steroidkonjugate in Glucuronoside und Sulfate

Die Trennung der Konjugate in Glucuronoside und Sulfate geschah dünnenschichtchromatographisch auf Kieselgel-G (Merck, Darmstadt) im System Chloroform-Methanol-Ammoniak (15:5:0,2, v/v). Nach Anfärben des Tests mit konz. Schwefelsäure wurden die entsprechenden Fraktionen eluiert und die Eluate eingedampft. Der R_f -Wert der Sulfokonjugate liegt dabei zwischen 0,3 und 0,4, während die Steroidglucuronoside in diesem Lösungsmittelsystem am Auftragungsort verbleiben. Die Glucuronoside wurden sodann mit 25 000 E β -Glucuronidase in 10 ml 1M Acetatpuffer von pH 4,75 (Ketodase, Warner-Chilcott/Cödecker) inkubiert.

Die Sulfate unterzog man der Solvolyse in Äther-Perchlorsäure, wie bei der Plasmaanalyse bereits beschrieben.

D. Extraktion der Östrogene

Die Extraktion und Isolierung der Östrogene erfolgte wie bei der Aufarbeitung des Plasmas bereits beschrieben.

a) Acetylierung der Östrogene

Den Trockenrückstand mit dem jeweiligen Östrogen versetzte man mit je 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäureanhydrid, ließ 1 Std. bei ca. 70° C im Wasserbad stehen und gab nach Abkühlen 10 ml Wasser dazu. Die Östrogene wurden mittels 3 mal je 10 ml Cyclohexan extrahiert. Nach Waschen mit 10 ml 8% igem Natriumbicarbonat und 3 mal mit 5 ml Wasser wurden die Extrakte eingedampft.

b) Dünnschichtchromatographie der acetylierten Östrogene

Die Dünnschichtchromatographie der acetylierten Östrogene erfolgte auf Kieselgel-G (Merck, Darmstadt) im System Isopropyläther-Benzol (1:9, v/v), wobei acetyliertes Östron, Östradiol und Östriol als Testsubstanzen mitliefen.

c) Ittrich-Reaktion (32)

Mit der Hälfte der acetylierten Östrogene wurde die Ittrich-Reaktion durchgeführt zwecks quantitativer Bestimmung des jeweiligen phenolischen Steroids.

d) Messung der ^3H -Aktivität

Die Hälfte der acetylierten Östrogene unterwarf man der Radioaktivitätsmessung im Packard-"Tricarb."-Spektrometer.

E. Bestimmung der neutralen C₁₉-Steroide

Die Trennung der C₁₉-Steroide erfolgte durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel-G (Merck, Darmstadt) im Lösungsmittelsystem Chloroform-Dioxan (94:6, v/v), wobei man DHEA, Androstendiol und Androstendion als Testsubstanzen benutzte.

Nach Festlegung der R_F-Werte der Standardsubstanzen wurden drei Fraktionen eluiert, die Androstendiol bzw. Androstendion und DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron und Testosteron in einer Fraktion enthielten.

a) Reinigung von Androstendion

Nach Reaktion der Androstendion enthaltenden Fraktion mit Dinitrophenylhydrazin (s. DNPH-Reaktion, S.13) wurden die Proben einer Dünnschichtchromatographie im Lösungsmittelsystem Chloroform-Dioxan (4:1, v/v) unterworfen.

Quantitative Bestimmung der DNPH's

Das gebildete 2,4-DNPH des Androstendions wurde in 3,0 ml Chloroform gelöst und im Beckmann DK-2-Spektralphotometer bei 378 nm photometriert.

Messung der ^3H -Aktivität

Die Messung der Gesamtmenge vorhandenen Androstendions als 2,4-Dinitrophenylhydrazon erfolgte im Packard-Spektrometer.

b) Reinigung von Androstendiol

Zunächst wurde die Androstendiol-Fraktion acetyliert, wie bei den Urinöstrogenen beschrieben. Den Rückstand mit dem Diacetat chromatographierte man auf Kieselgel-G (Merck, Darmstadt) in Cyclohexan-Äthylacetat (7:3, v/v), wobei acetyliertes Androstendiol als Standard diente. Die entsprechenden Abschnitte wurden eluiert.

Messung der ^3H -Aktivität

In einem aliquoten Teil des Eluates (0,5 Vol.) wurde die vorhandene ^3H -Aktivität bestimmt.

Schwefelsäure-Äthanol-Reaktion

Die andere Hälfte unterzog man der Schwefelsäure-Äthanol-Reaktion, indem man den Rückstand mit 0,3 ml Schwefelsäure-Äthanol (2:1, v/v) versetzte und nach 5 min. bei Zimmertemperatur die Extinktion maß.

c) Reinigung von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron und Testosteron

Die besagten neutralen C_{19} -Steroide wurden wie üblich in ihre 2,4-DNPH's überführt.

Der Abtrennung und Reinigung entsprechender Derivate diente die Dünnschichtchromatographie im Lösungsmittelsystem Chloroform-Dioxan (94:6, v/v). Authentische DNPH-Derivate von DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron und Testosteron liefen mit. Testosteron und Ätiocholanolon wurden durch eine Dünnschichtchromatographie in Tetrachlorkohlenstoff-Dioxan (4:1, v/v) getrennt.

Sämtliche Derivate eluierte man mit Chloroform-Methanol (1:1, v/v).

Quantitative Bestimmung der DNPH-Derivate

Die DNPH's obiger C₁₉-Steroide wurden in 2,0 ml Chloroform gelöst und im Beckmann DK-2-Spektralphotometer photometriert, wobei man für die Derivate von DHEA, Androsteron und Ätiocholanolon eine Wellenlänge von 362 nm, für Testosteron-DNPH eine solche von 372 nm wählte.

Messung der ³H-Aktivität

Die Messung der ³H-Aktivität geschah wie üblich im Packard-Spektrometer.

III. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Plasmauntersuchungen

Die Ergebnisse der Plasmaanalysen sind in den Abb. 3 bis 9 dargestellt.

Aus Abb. 3 ist die ^3H -Aktivität (lpm/ml Plasma) des DHEA's bis zu 6 Std. nach Injektion von 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteron-Sulfat ersichtlich.

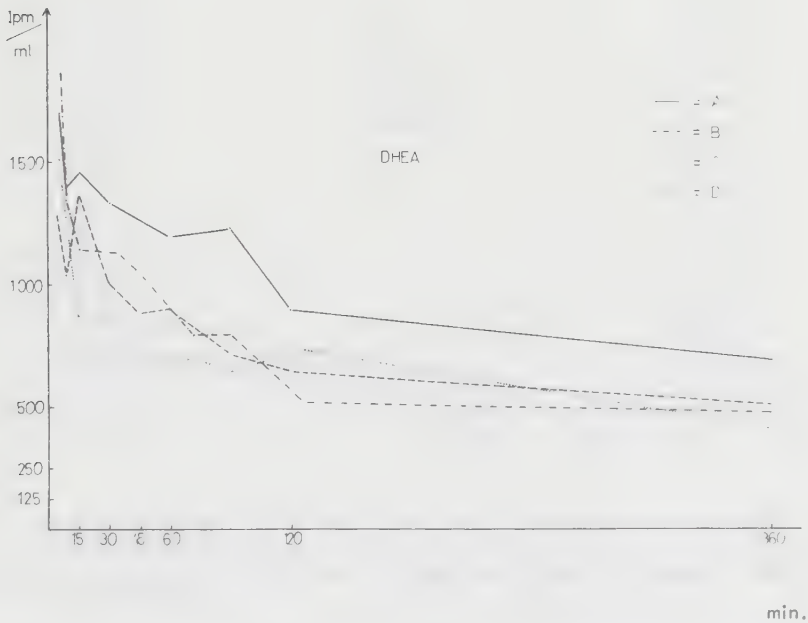


Abb. 3: Ausbeute (lpm/ml) an DHEA bis zu 6 Std. nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S

Abb. 4 zeigt die Ausbeute an Ätiocholanolon bis zu 6 Std. nach Injektion von 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteron-Sulfat.

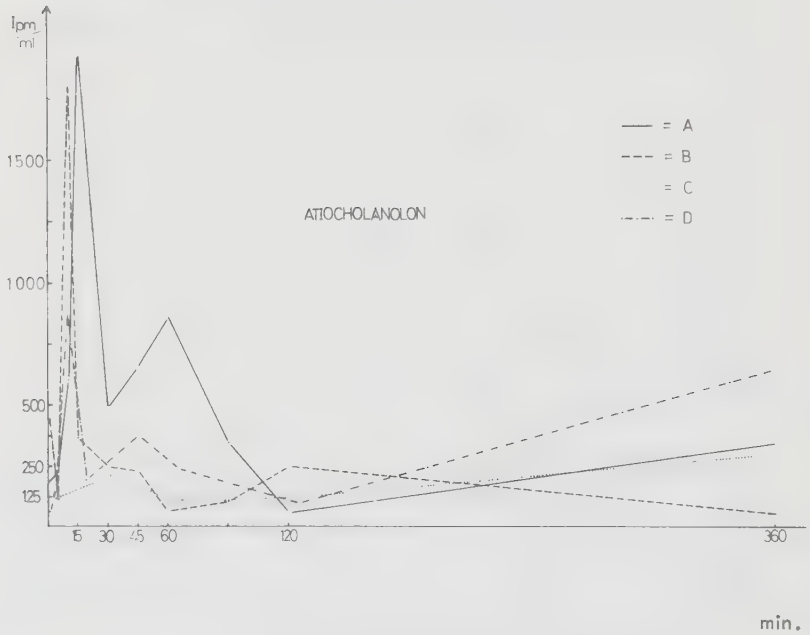


Abb. 4: Ausbeute (lpm/ml) an Ätiocholanolon im Plasma bis zu 6 Std. nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S

In Abb. 5 ist die Ausbeute an Androsteron im Plasma bis zu 6 Std. nach Injektion von $7\alpha\text{-}^3\text{H}\text{-DHEA-S}$ zu sehen.

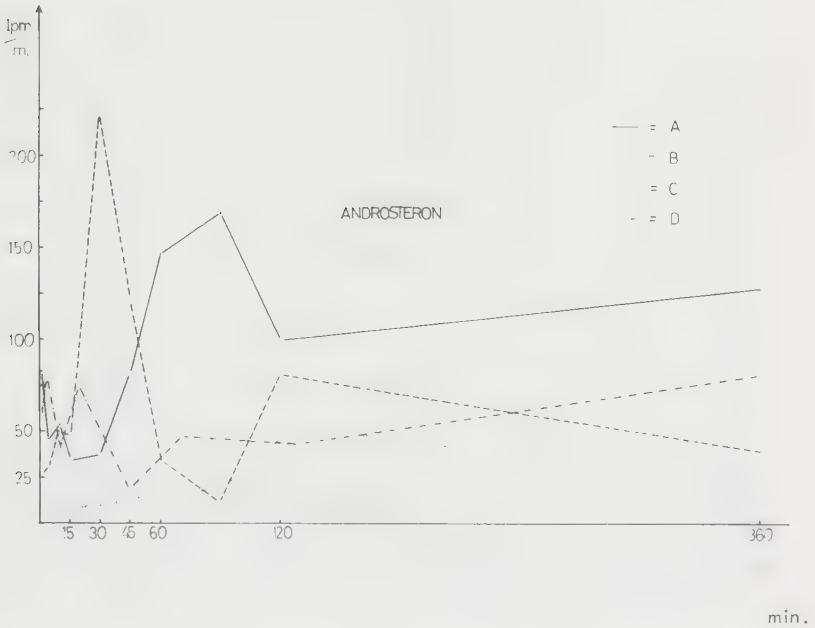


Abb. 5: Ausbeute (lpm/ml) an Androsteron im Plasma bis zu 6 Std. nach i.v. Injektion von $7\alpha\text{-}^3\text{H}\text{-DHEA-S}$

Abb. 6 gibt die Ausbeute an Androstendiol im Plasma bis zu 6 Std. nach Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S wieder.

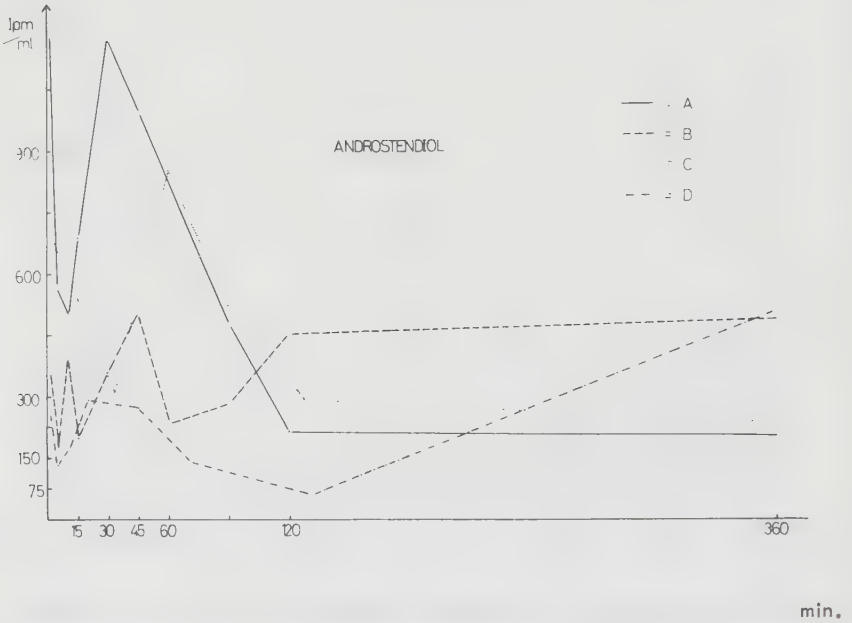


Abb. 6: Ausbeute (lpm/ml) an Androstendiol im Plasma bis zu 6 Std. nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S

Abb. 7 veranschaulicht die Plasmaspiegel (lpm/ml) von Testosteron im Plasma bis zu 6 Std. nach Injektion von 7α - 3 H-DHEA-S.

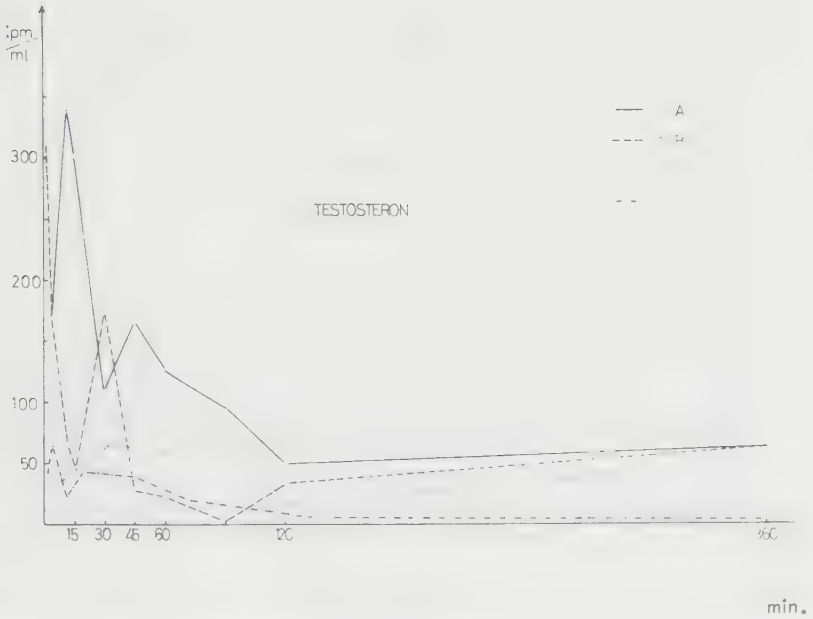


Abb. 7: Ausbeute (lpm/ml) an Testosteron im Plasma bis zu 6 Std. nach i.v. Injektion von 7α - 3 H-DHEA-S

Abb. 8 gibt die entsprechende Ausbeute (Ipm/ml) an Androstendion im Plasma wieder.

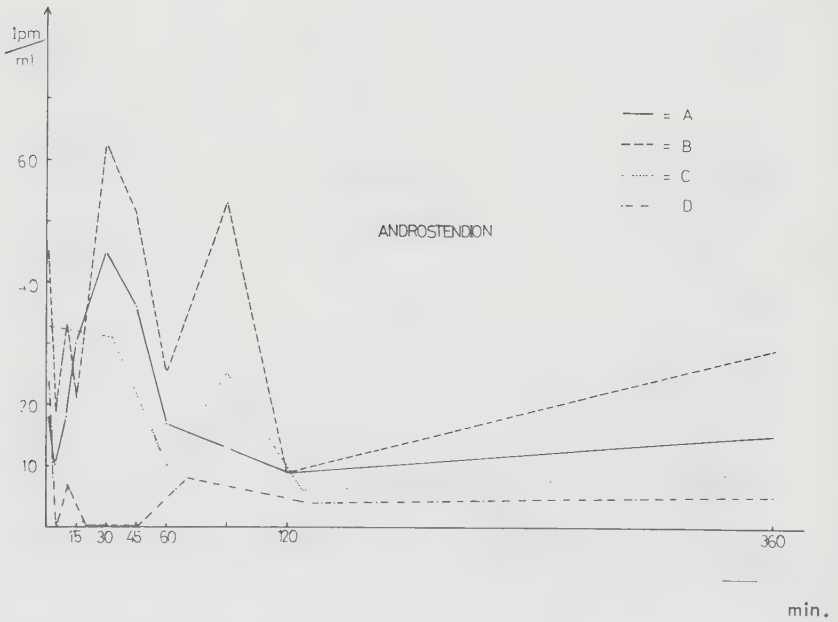


Abb. 8: Ausbeute (Ipm/ml) an Androstendion im Plasma bis zu 6 Std. nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S

In Abb. 9 ist der Verlauf der Ausbeute an Gesamtöstrogenen bis zu 6 Std. nach Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S wiedergegeben.

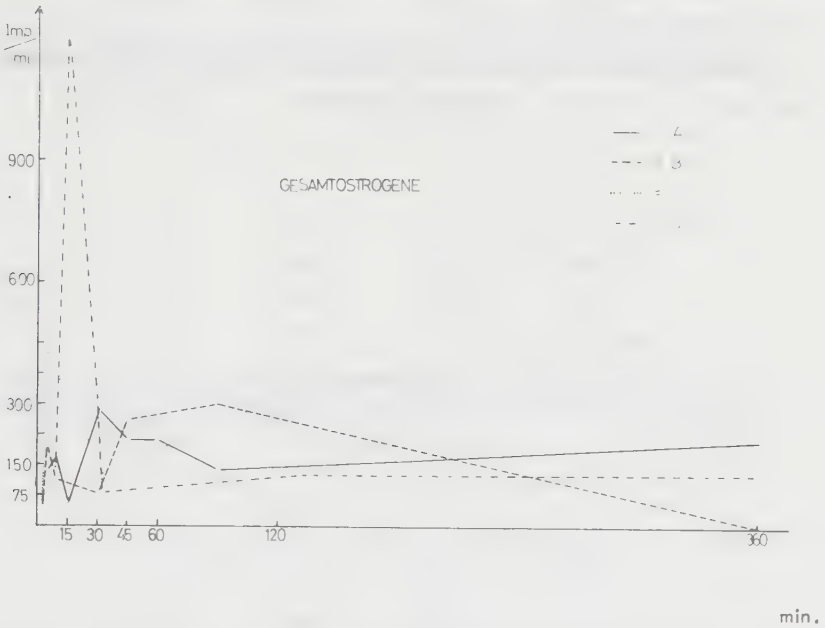


Abb. 9: Ausbeute (lpm/ml) an Gesamtöstrogenen im Plasma bis zu 6 Std. nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S

2. Ergebnisse der Urinuntersuchungen

In den Tabellen 4-10 ist die nach 24 Std. und nach 48 Std. post injectionem von 7α - ^3H -DHEA-S im Urin wiedergefundene Aktivität der einzelnen C₁₉- und C₁₈-Steroide enthalten und zwar aufgeschlüsselt nach Steroidsulfaten und Steroidglucuronosiden.

Die Tabellen 11-17 zeigen den prozentualen Anteil der einzelnen Steroidfraktionen an der gesamten applizierten Aktivität.

Betrachtet man den Anteil, den jedes einzelne der isolierten Steroide an der gesamten injizierten Aktivität hat, so ergibt sich Tabelle 18.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	700 000	126 600	14 240	16 040
B	146 600	51 400	8 480	16 020
C	117 200	40 200	11 760	8 620
D	175 000	88 000	13 700	11 240

Tab. 4: Ausscheidung von DHEA-Sulfaten und -Glucuronosiden (lpm/ml) 24 Std. (I) und 48 Std. (II) nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -Dehydroepiandrosteronsulfat bei Pat. A, B, C und D.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	56 000	14 590	5 600	11 500
B	18 030	11 200	3 340	5 260
C	11 750	19 820	5 580	4 480
D	10 850	20 030	6 300	4 690

Tab. 5: Ausscheidung von Androstendionsulfaten und -glucuronosiden (lpm/ml) 24 Std. (I) und 48 Std. (II) nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S bei Pat. A, B, C und D.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	15 800	14 060	20 620	13 700
B	10 600	12 520	8 850	10 750
C	10 610	7 850	10 960	7 650
D	13 100	10 200	10 800	10 090

Tab. 6: Ausscheidung von Androstendionsulfaten und -glucuronosiden (lpm/ml) 24 Std. (I) und 48 Std. (II) nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S bei Pat. A, B, C und D.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	44 100	15 450	10 100	12 600
B	17 600	12 440	5 740	10 070
C	15 820	10 400	10 710	7 630
D	23 600	14 900	11 750	10 510

Tab. 7: Ausscheidung von Testosteronsulfaten und -glucuronosiden (lpm/ml) 24 Std. (I) und 48 Std. (II) nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S bei Pat. A, B, C und D.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	820 000	25 180	-	-
B	460 000	224 000	-	-
C	282 000	198 000	-	-
D	236 100	120 800	-	-

Tab. 8: Ausscheidung von Androsteronsulfaten und -glucuronosiden (lpm/ml) 24 Std. (I) und 48 Std. (II) nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S bei Pat. A, B, C und D.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	790 000	20 600	13 420	15 000
B	264 000	101 200	6 300	22 000
C	113 800	44 050	9 925	7 600
D	106 100	32 600	10 980	32 600

Tab. 9: Ausscheidung von Ätiocholanolonsulfaten und -glucuronosiden (lpm/ml) 24 Std. (I) und 48 Std. (II) nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S bei Pat. A, B, C und D.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	450	3 600	1 860	21 280
B	1 580	760	77 420	6 390
C	715	4 930	2 525	1 730
D	7 540	890	2 740	57 110

Tab. 10: Ausscheidung von Östrogensulfaten und -glucuronosiden (lpm/ml) 24 Std. (I) und 48 Std. (II) nach i.v. Injektion von 7α - ^3H -DHEA-S bei Pat. A, B, C und D.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	1,75	0,32	0,36	0,04
B	0,34	0,13	0,02	0,04
C	0,24	0,08	0,02	0,17
D	0,35	0,18	0,03	0,02

Tab. 11: Prozentuale Ausscheidung von DHEA-Sulfaten und -glucuronosiden nach 24 Std. (I) und 48 Std. (II), bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	0,14	0,04	0,01	0,03
B	0,05	0,03	0,01	0,02
C	0,02	0,04	0,01	0,01
D	0,02	0,04	0,01	0,01

Tab. 12: Prozentuale Ausscheidung von Androstendiolsulfaten und -glucuronosiden nach 24 Std. (I) und 48 Std. (II), bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	0,04	0,04	0,05	0,03
B	0,03	0,03	0,02	0,02
C	0,02	0,02	0,02	0,02
D	0,26	0,02	0,20	0,02

Tab. 13: Prozentuale Ausscheidung von Androstendionsulfaten und -glucuronosiden nach 24 Std. (I) und 48 Std. (II), bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	0,11	0,04	0,03	0,32
B	0,04	0,03	0,01	0,03
C	0,03	0,02	0,02	0,02
D	0,05	0,30	0,02	0,02

Tab. 14: Prozentuale Ausscheidung von Testosteronsulfaten und -glucuronosiden nach 24 Std. (I) und 48 Std. (II), bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	2,05	0,06	-	-
B	1,15	0,56	-	-
C	0,56	0,40	-	-
D	0,47	0,24	-	-

Tab. 15: Prozentuale Ausscheidung von Androsteronsulfaten und -glucuronosiden nach 24 Std. (I) und 48 Std. (II), bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	1,98	0,05	0,03	0,04
B	0,66	0,25	0,02	0,06
C	0,23	0,09	0,02	0,02
D	0,21	0,65	0,02	0,07

Tab. 16: Prozentuale Ausscheidung von Ätiocholanolsulfaten und -glucuronosiden nach 24 Std. (I) und 48 Std. (II), bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

	Sulfate		Glucuronoside	
	I	II	I	II
A	0,001	0,009	0,005	0,053
B	0,004	0,002	0,194	0,016
C	0,001	0,010	0,005	0,004
D	0,015	0,002	0,055	0,114

Tab. 17: Prozentuale Ausscheidung von Östrogensulfaten und -glucuronosiden nach 24 Std. (I) und 48 Std. (II), bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

DHEA	2,47	0,53	0,49	0,58
Androstendiol	0,22	0,11	0,08	0,08
Androstendion	0,16	0,10	0,08	0,50
Testosteron	0,50	0,11	0,09	0,39
Androsteron	2,11	1,71	0,96	0,71
Ätiocholanolon	2,10	0,99	0,36	0,95
Östrogene	0,068	0,216	0,020	0,186
Gesamtaus- scheidung	7,628	3,766	2,080	3,396

Tab. 18: Prozentuale Ausscheidung der isolierten Steroide im Urin, bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität.

IV. DISKUSSION

1. Therapie des Menopausesyndroms mit DHEA-S

Die Behandlung des Menopausesyndroms im Sinne einer Substitution mangelnder Östrogenwirkung ist hinsichtlich ihrer Effektivität unbestritten, muß aber im weiteren Sinne nicht unbedingt als kausal angesehen werden, wenn man der adrenalen Komponente eine gewisse Bedeutung beimißt. Unter diesem Gesichtspunkt liegt die Behandlung mit DHEA-S nahe, zumal diese Therapieform ebenfalls befriedigende Ergebnisse zeigt. Hinsichtlich der Anwendung von DHEA-S bestehen verschiedene Möglichkeiten des Wirkungsmechanismus.

Zu Anfang jeder Überlegung über die Wirksamkeit eines Präparates ist eine Placebowirkung auszuschließen. Gegen einen solchen Effekt des DHEA-S spricht, daß die Wirkung erst nach einer Latenz von 4 bis 5 Wochen auftritt, während man einen Placeboeffekt sofort erwarten müßte.

Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Umwandlung von DHEA-S zu Östrogenen. Die Grundlage für eine derartige Hypothese bilden Versuche, in denen gezeigt werden konnte, daß radioaktiv markiertes DHEA-S bzw. DHEA mit Hilfe einer Aromatasepräparation in signifikanter Weise zu Östrogenen umgewandelt wird (41,44,48,58). Zu berücksichtigen sind dabei eine ovarielle, eine adrenale und eine periphere (Leber-) Östrogenbildung.

Betrachtet man die Biosynthese androgener Steroide, so erkennt man, daß DHEA und insbesondere DHEA-S neben Pregnenolon und Progesteron eine wesentliche Vorstufe dieser biologisch-aktiven Steroide darstellt. Es wäre demnach möglich, durch Zufuhr von DHEA-S eine Androgenproduktion anzuregen. In der Tat ist eine Behandlung des Menopausesyndroms mit Androgenen, bzw. mit Anabolica, die eine androgene Komponente enthalten, zwar möglich, aber aus Gründen der dabei auftretenden Virilisierungserscheinungen nicht vorteilhaft (4,7,26,57,65). Im Rahmen einer oralen Zufuhr von DHEA-S ist jedoch anzunehmen, daß der Organismus Androgene nur in dem Maße produziert, als dies enzymatisch vorgezeigt ist. Somit treten, wie RINDT nachweisen konnte, unter dieser Therapie keine Virilisierungserscheinungen auf (55). Es könnte die DHEA-Wirkung daher auf eine im physiologischen Rahmen sich abspielende Mehrbildung von Androgenen zurückzuführen sein.

Auch ein direkter pharmakologischer Effekt des DHEA-S ist hypothetisch nicht auszuschließen, z. B. im Rahmen einer Enzymstimulierung, insbesondere im alternden Ovar.

Es könnte mit anderen Worten die DHEA-S-Wirkung sekundär eine Östrogenbildung in den Ovarien anregen. Dafür spricht die Tatsache, daß Frauen mit erhaltenen Ovarien in einem höheren Prozentsatz auf die Therapie ansprechen als Kastratinnen (55).

Während zusammenfassend eine reine Placebowirkung mit Sicherheit auszuschließen ist, fällt es schwer, anhand eines Patientengutes mit intaktem inneren Genitale einer der vorhergenannten Möglichkeiten den Vorzug zu geben. Um diesem Fragenkomplex einige biochemische Daten zuordnen zu können, wurde eingangs beschriebener Versuch durchgeführt.

2. C₁₉-Steroide im Plasma

Es fanden sich, wie in den Ergebnissen dargestellt, folgende C₁₉-Steroide im Plasma: DHEA, Ätiocholanolon, Androsteron, Androstendiol, Testosteron und Androstendion.

Erwartungsgemäß zeigt DHEA bzw. sein Sulfat die höchsten Konzentrationen. Die Konz.-kurve (s. Abb. 3) sinkt bei allen Pat. innerhalb der ersten 5 min. steil ab, zeigt bis zur 120. min. trotz 2 bzw. 3 kleineren Gipfeln fallende Tendenz und erreicht nach 360 min. ihren niedrigsten Punkt.

Die Konzentrationskurve des Ätiocholanolon (s. Abb. 4) weist 2 Gipfel auf, wobei der erste schon nach 15 min., der zweite zwischen 45 und 120 min. zu beobachten ist. Während bis zur 360. min. die Ausbeute bei Pat. B langsam abnimmt, steigt bei den anderen Pat. die Konzentrationskurve kontinuierlich an.

Die Konzentrationskurve des Androstendions (s. Abb. 5) zeigt ein ähnliches Verhalten, wenn auch die Ausbeute insgesamt geringer ist.

Betrachtet man die Konzentrationskurven von Androstendiol, Testosteron und Androstendion nebeneinander (s. Abb. 6, 7, 8), so zeigen die Plasmaspiegel dieser 3 Steroide innerhalb der ersten 120 min. 2 Gipfel.

Androstendiol hat dabei die höchsten Konzentrationen, gefolgt von Testosteron und Androstendion.

Ebenso verläuft die zeitliche Aufeinanderfolge der max. Konzentrationen für diese drei Steroide.

Ein unterschiedliches Verhalten der C₁₉-Steroidkonzentrationen bei behandelten und unbehandelten Patientinnen läßt sich nicht ableiten.

3. C₁₈-Steroide im Plasma

Außer C₁₉- fanden sich im Plasma auch C₁₈-Steroide. Der Verlauf ihrer Konzentrationskurven ist in Abb. 9 wiedergegeben.

Nach einem Abfall der Gesamtöstrogenausbeute in den ersten 15 min. steigt bei Pat. A die Konzentration nach 30 min. an, um bis zur 90. min. langsam abzusinken. Bis zur 6. Std. steigt der Plasmaspiegel dann wieder an. Auch Pat. B zeigt im Verlauf der Konzentrationskurve 2 Höhepunkte; einen schon bei 2 min., den anderen nach 90 min. Danach fällt die Konzentration kontinuierlich ab. Pat. C hat nach 3 min. einen Höhepunkt der Gesamtöstrogenkonzentration erreicht. Bis zur 35. min. sinkt die Ausbeute, um nach 6 Std. ein Konzentrationsmaximum zu erreichen. Anders bei Pat. D. Hier ist das Konzentrationsmaximum schon nach 15 min. erreicht. Danach fällt die Kurve steil ab, um bis zur 6. Std. langsam wieder anzusteigen.

Die Konzentrationen der Gesamtöstrogene sind uneinheitlich. Am auffälligsten erscheint die hohe Umwandlungsrate bei Pat. C nach 6 Std.

4. C₁₉- und C₁₈-Steroide im Urin

In Tab. 5 fällt lediglich auf, daß bei den Pat. C und D, die unter Therapie standen, die Ausbeute an Androstendiolsulfat im Urin nach 24 Std. niedriger ist als nach 48 Std.

Umgekehrt verhält es sich für die gleichen Pat. bei Androstendion (Tab. 6).

Wie die Tab. 5 - 7 zeigen, ist die Ausscheidung von Androstendiol, Testosteron und Androstendion bei unbehandelten Patientinnen geringer als bei behandelten.

Umgekehrt scheiden die unbehandelten Patientinnen mehr Ätiocholanolon aus als die behandelten.

Die im Urin wiedergefundenen Konzentrationen an DHEA und Androsteron dagegen scheinen größeren individuellen Schwankungen zu unterliegen.

Ebenso, wie bei den Plasmaöstrogenen, schwankt auch die Ausbeute an Gesamtöstrogenen im Urin extrem.

5. Zusammenfassende Beurteilung

Es hat sich gezeigt, daß DHEA-S sowohl ein Vorläufer der Androgene als auch der Östrogene ist. Im folgenden soll kurz auf seinen Metabolismus eingegangen werden.

Die Androgenbiosynthese kann bekanntlich auf zwei Wegen erfolgen. Einmal wird in Anwesenheit einer 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase und einer $\Delta 5$ - $\Delta 4$ Isomerase Pregnenolon zu Progesteron dehydriert. Ebenfalls enzymatisch erfolgt die Umwandlung zu 17α -Hydroxyprogesteron. Durch Abspalten der Seitenkette entsteht zunächst Androstendion und im weiteren Verlauf Testosteron.

Mehrere Autoren heben die Bedeutung des 2. Weges hervor (1, 11, 12), die Bildung der Androgene aus Nebennierenrindosteroiden. Aus DHEA entsteht zunächst ebenfalls Testosteron und zwar entweder über Androstendiol oder Androstendion, wie Abb. 11 zeigt.

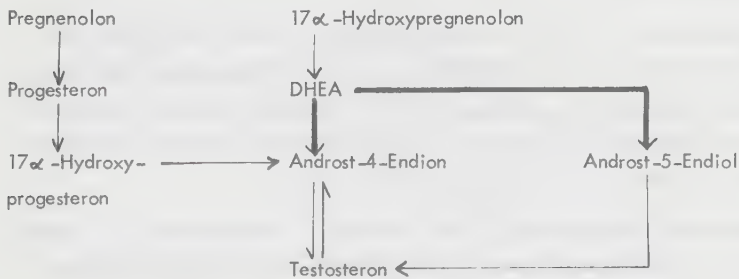


Abb. 11: Biosynthesewege der Androgene

Wie die in vorliegendem Fall zunehmend sinkenden Plasmakonzentrationen von DHEA, Androstendiol, Testosteron und Androstendion erkennen lassen, scheint hier der Weg DHEA-Androstendiol-Testosteron-Androstendion bevorzugt worden zu sein.

Die Biosynthese der Östrogene geht von den Androgenen aus, wobei die C_{19} -Methylgruppe hydroxyliert und weiter zum Aldehyd dehydriert wird. Dann wird $C-19$ als Formaldehyd abgespalten unter gleichzeitiger Aromatisierung des A-Ringes.

Wie man aus Abb. 12 erkennen kann, ist überdies eine Bildung der Östrogene aus DHEA möglich. Als Zwischenprodukte treten dabei zunächst entweder Androstendiol oder Androstendion auf. BAIRD u. a. halten Androstendion für das bevorzugte Intermediärprodukt (6).

Wie in den Ergebnissen der Plasmauntersuchungen gezeigt, werden in vorliegendem Fall bei allen Patientinnen dagegen hohe Konzentrationen an Androstendiol wiedergefunden. Eine Beziehung zu den Östrogenen läßt sich allerdings nicht nachweisen, da die Östrogenkonzentrationen zu großen individuellen Schwankungen unterliegen.

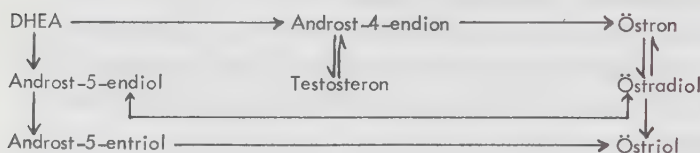


Abb. 12: Biosynthesewege der Östrogene

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Metabolismus des DHEA-Sulfats vollzieht sich vor allem in der Leber. Aber auch dem Blut (49, 50) und der Haut (16, 29) kommt in diesem Zusammenhang Bedeutung zu. Durch Hydroxylierung an C-16 und Reduktion der 17-Ketogruppe bzw. der $\Delta 5$ -Doppelbindung können in direktem Stoffwechsel oder unter Abspaltung der Sulfatgruppe zahlreiche C-19 Metaboliten entstehen (8, 9, 20, 21, 23, 24, 38, 44, 46, 47, 64).

In vorliegenden Untersuchungen mit 7α - ^3H -DHEA-S, das Kastratinnen i.v. injiziert wurde, ließ sich ebenfalls eine Umwandlung von sulfokonjugiertem DHEA in Androgene nachweisen.

Auch eine Umwandlung von DHEA-S in Östrogene wurde gefunden. Aufgrund der großen individuellen Schwankungen läßt sich allerdings über den dabei eingeschlagenen Syntheseweg keine sichere Aussage machen. Ebenso zeigen sich im Metabolismus von vorbehandelten und unbehandelten Patientinnen keine Unterschiede.

Nachdem schon 1960 einige Autoren bei Patientinnen nach Ovar- und Adrenalektomie geringe Mengen von Östrogenen im Urin fanden (14, 15), hat in letzter Zeit die Entstehung von Östrogenen außerhalb der endogenen Drüsen zunehmend an Beachtung gewonnen (53). Neuere Untersuchungen von ADAMS und BROWN lassen den Schluß zu, daß peripheres Gewebe DHEA-S zu Östrogenen umwandeln kann (3). PROCOPE meint sogar, daß der größte Teil von Östrogenen bei Frauen in der Menopause peripher aus Nebennierensteroiden

gebildet wird (53). Auch die vorliegenden Untersuchungen lassen an eine periphere Östrogenentstehung denken, da sie mit Kastratinnen durchgeführt wurden. Eine adrenale Synthese ist aber nicht auszuschließen.

Verwendete Trivialnamen bzw. Abkürzungen und wissenschaftliche Bezeichnungen von Steroiden:

Dehydroepiandrosteron, DHEA	-	3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on
Ätiocholanolon	-	3 α -Hydroxy-5 β -androstan-17-on
Androsteron	-	3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-on
Androstendion	-	4-Androsten-3, 17-dion
Testosteron	-	17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on
Androstendiol	-	5-Androsten-3 β , 17 β -diol
Androstentriol	-	5-Androsten-3 β , 16 α , 17 β -triol
Östron	-	3-Hydroxy-1.3.5.(10)-östratrien-17-on
Östradiol	-	1.3.5.(10)-Östratrien-3, 17 β -diol
Östriol	-	1.3.5.(10)-Östratrien-3, 16 α , 17 β -triol
Pregnenolon	-	3 β -Hydroxy-5-pregnen-20-on
Progesteron	-	4-pregnen-3, 20-dion
17-OH-Progesteron	-	17 α -Hydroxy-4-pregnen-3, 20-dion
-S	-	sulfokonjugiert

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AAKVAAG, A. Pathways in the biosynthesis of androstendione in the human ovary in vitro.
Acta endocr. (Kbh.) 60 (1969) 517-526
2. ACHTE, K. Menopause from the psychiatrist's point of view.
Acta obstet.gynec.scand. 49, Suppl. 1 (1970) 3-17
3. ADAMS, J.B. and J.B. BROWN Increase in urinary excretion of oestrogen on administration of dehydroepiandrosterone sulphate to an adrenalectomized, oophorectomized patient with breast cancer.
Steroidologia 2 (1971) 1-6
4. ARNDT, H.J. Stimmschäden bei der Frau durch Androgene und anabole Hormone.
Dtsch.med.Wschr. 88 (1963) 2336-2339
5. AUGUSTIN, M., W. RINDT u.a. Hormonanalytische und vaginalzytologische Befunde bei der Behandlung des Menopausesyndroms mit Quinestrol.
Arch.Gynäk. 209 (1971) 411-415
6. BAIRD, D.T. u.a. Steroid dynamics under steady state conditions.
Recent Progr. Hormone Res. 25 (1969) 611-664
7. BAUER, H. Über die Nebenwirkungen virilisierender Drogen unter Berücksichtigung der Stimme.
MÜnch.med.Wschr. 13 (1963) 682-685
8. BAULIEU, E.E. Un nouveau produit de sécrétion cortico-surrénalienne: le sulfate de déhydroépiandrosterone.
Rev.franç.Etudes clin.biol. 10 (1965) 264-270
9. BAULIEU, E.E. u.a. An adrenal-selected "Androgene": Dehydroisoandrosterone sulfate. Its metabolism and an tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugate in man.
Rec.Progr.Hormone Res. 21 (1965) 411-500

10. BECKER, K.L. u. A. ALBERT Urinary excretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormones.
J.Clin.Endocrin. 25 (1965) 962-974

11. BOLT, H.M. u. W. BOLT Der Umbau von Androgenen in Östrogene. Untersuchungen mit markierten Steroiden über einen neuen 17-Hydroxy-Biosyntheseweg der Östrogene.
Münch.med.Wschr. 112 (1970) 1305-1309

12. BOLT, H.M. u. W. BOLT Nebennierenandrogene als Ausgangssubstrate für die periphere Entstehung von Östrogenen (Untersuchungen mit ³H- und ¹⁴C-markierten Steroiden über einen neuen 17-Hydroxy-Biosyntheseweg der Östrogene).
In: Östrogene Hypophysentumoren (15.Symp.Dtsch. Ges.für Endokrinologie, Köln 1969).
Schriftltg. J.Kracht, Berlin 1969, 169-171

13. BOYD, G.S. Oestrogens and Atherosclerosis. In: Östrogene Hypophysentumoren (15.Symp.Dtsch. Ges.für Endokrinologie, Köln 1969) Schriftltg. J. Kracht, Berlin 1969, 94-103

14. BROWN, J.B. and H.A.F. BLAIR A method for the determination of very small amounts of oestrone in human urine.
J.Endocrin. 20 (1960) 331-338

15. BULBROOK, R.D., F.C. GREENWOOD and P.C. WILLIAMS Comparison of biological and chemical estimations of urinary oestrogens. Urine from patients with breast cancer maintained on cortisone after oophorectomy-adrenalectomy or hypophysectomy.
J.Endocrin. 20 (1960) 220-228

16. CAMERON, E.H.D. u.a. Transformation in vitro of [Δ^4 -³H] dehydroepiandrosterone to [³H] testosterone by skin from men.
J.Endocrin. 35 (1966) XIX-XX

17. CROUFER, F. Psychopathologie de la ménopause.
Rev.méd. Liège 23 (1968) 621-625

18. DALLENBACH-HELLWEG, G. Das Carcinom des Endometriums und seine Vorstufen.
Verh.Dtsch. Ges. Path. 48. Tagung (1964) 81-107
19. DEFRE, K.,
H.K. SCHOCH and
H.W. SCHNAPER Long-range effects of estrogen, dextrothyroxine and
nicotinic acid on the serum cholesterol in man.
Circulation 40 (1969) Suppl. 3
20. DICZFALUSY, E. In-vivo-biogenesis and metabolism of oestrogens in
the foeto-placental unit.
Proc. 2nd Congr. Endocrinol., London 1964,
Excerpta med. Found 1964, 732-736
21. DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen.
7. Aufl., Basel 1968
22. DÖRING, G.K. Über die relative Sterilität in den Jahren nach der
Menarche.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963) 30-36
23. DONALD Mac, P.C.,
R.L. VANDE WIELE and
S. LIEBERMAN Influence of daily variation in the metabolism of
dehydroisoandrosterone upon the determination of
its secretory rate.
J. Clin. Endocrin. Metab. 22 (1963) 1229-1233
24. DORFMAN, R.J. and
F. UNGAR Metabolism of steroid hormones.
New York 1965
25. EIFF, V. u. a. Der Einfluß der Östrogene auf die Blutdruckregula-
tion; ein Beitrag zur geschlechtsspezifischen Prognose
der Arteriosklerose. In: Östrogene Hypophysentumoren
(15. Symp. Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Köln 1969).
Schriftl. J. Kracht, Berlin 1969 154-156
26. ENGELHARDT-GÖLKEL, A. Die Bedeutung der paradoxen Hormonbehandlung.
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 712-716
27. FRIES, N.,
G.W. OERTEL u. a. Enterohepatischer Kreislauf von C¹⁹-Steroiden:
V. Resorption und Rekonjugation von 7-³H-DHEA-
³⁵S-Sulfat im Dünndarm des Menschen in vivo.
Acta endocr. (Kbh.) 56 (1967) 705-712

28. FUKUSHIMA, M. u.a. Urinary FSH and LH excretion during the normal menstrual cycle.
J.Clin.Endocrin. 24 (1964) 205-213
29. GALLEGOS, A.J. and D.L. BERLINER Transformation and conjugation of dehydroepiandrosterone by human skin.
J.Clin.Endocrin. 27 (1967) 1214-1218
30. GÖPPERT, H. Psychiatrische und psychotherapeutische Probleme des Klimakteriums.
Internist 7 (1966) 327-332
31. HERTIG, A.T. and H. GORE Precancerous lesions of endometrium.
Zschr.Krebsforsch. 65 (1963) 201-206
32. ITTRICH, G. Eine neue Methode zur chemischen Bestimmung der östrogenen Hormone im Harn.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 312 (1958) 1-14
33. KAISER, E. u.a. Application of dehydroepiandrosterone-sulfate as an oestrogen precursor in climacteric women.
Acta endocr. (Kbh.) 229 (1969) Suppl. 138
34. KAISER, E. u.a. Applikation von Dehydroepiandrosteron-Sulfat als Östrogenprecursor bei Frauen im Klimakterium.
In: Östrogene Hypophysentumoren (15. Symp. Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Köln 1969).
Schriftl. J. Kracht, Berlin 1969 148-150
35. KAISER, R. u. E. DAUME Über eine einheitliche Nomenklatur für das Klimakterium und seine Begleitsymptome.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 25 (1965) 974-986
36. KAISER, R. u.a. Die zeitliche Korrelation zwischen den Gonadotropin- und Östrogenmaxima und dem Basaltemperaturanstieg im Zyklus.
Arch.Gynäk. 199 (1964) 414-422
37. KIELHOLZ, P. Diagnostik und Therapie der sogenannten klimakterischen Depressionen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960) 614-618

38. KILLINGER, D.W. and S. SOLOMON
Synthesis of pregnenolone sulfate, dehydroepiandrosterone sulfate, 17α -hydroxypregnenolone sulfate and Δ^5 -pregnenetriol sulfate by normal human adrenal gland.
J.Clin.Endocrin.Metab. 25 (1965) 290-293
39. KNAPSTEIN, P. und G.W. OERTEL
Enterohepatischer Kreislauf von 7α - 3 H-DHES- 14 C-Glucuronosid und 7α - 3 H-DHEA- 35 S-Sulfat beim Meerschweinchen.
Experientia 22 (1966) 577-578
40. KNAPSTEIN, P. und G.W. OERTEL
Enterohepatischer Kreislauf von C_{19} -Steroiden. II. Rekonjugation von 7α - 3 H-DHEA- 35 S-Sulfat und 7α - 3 H-DHEA- 14 C-Glucuronosid in Dünndarm und Leber des Meerschweinchen.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chemie 346 (1966) 192-197
41. KANPSTEIN, P., F. WENDELBERGER and G.W. OERTEL
Direct metabolism of 7α - 3 H-dehydroepiandrosterone 35 S-Sulfate in human ovarian tissue.
Experientia 23 (1967) 851-853
42. LASCHET, U. und L.
Klinische Untersuchungen über die antigonadotrope Wirkung von Östrogenen. In: Östrogene Hypophysentumoren (15. Symp. Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Köln 1969).
Schriftl. J. Kracht, Berlin 1969 145-147
43. MÜLLER, W. u.a.
Serumenzym-Untersuchungen im Klimakterium unter der Behandlung mit der Östrogen-Gestagen-Kombination Ovosiston.
Zbl. Gynäk. 91 (1969) 867-873
44. OERTEL, G.W. u.a.
In vivo perfusion of the human ovary with 4 - 14 C-dehydroepiandrosterone and 7α - 3 H-dehydroepiandrosterone- 35 S-sulfate. Biosynthesis of steroid hormones in human gonads.
Experientia 24 (1968) 607-609

45. OERTEL, G.W.,
K. GROOT and D. WENZEL In vivo biogenesis of oestrogens from biosynthetics dehydroepiandrosterone conjugate.
Acta endocr. (Kbh.) 49 (1965) 533-540
46. OERTEL, G.W.,
P. KNAPSTEIN und
L. TREIBER Über Steroidkonjugate in Plasma XIX. Direkter und indirekter Metabolismus von i.v. verabreichtem ^3H - und ^{35}S -markiertem Androsteronsulfat.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 345 (1966) 221-235
47. OERTEL, G.W. u. L. TREIBER Über Steroidkonjugate in Plasma XX. In-vitro-Biosynthese von Androstendion aus ^3H - und ^{35}S -markierten Androstenolon-Sulfokonjugaten.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chemie 344 (1966) 163-165
48. OERTEL, G.W.,
L. TREIBER and
W. RINDT Direct aromatization of C-19-steroid-sulfates.
Experientia 23 (1967) 97-99
49. OERTEL, G.W. and A. WURIE Formation in vitro of dehydroepiandrosterone conjugates in blood.
J.Endocrin. 33 (1965) 337-338
50. OERTEL, G.W. u. A. WURIE Über Steroidkonjugate in Plasma XVI. In-vitro-Biosynthese eines lipophilen, nicht-isolierbaren Dehydroepiandrosteron-Konjugates in Blut oder Plasma.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 342 (1965) 81-85
51. PAOLA DI, G.,
M. ROBIN and
R. NICHOLSON Estrogen therapie and glucose tolerance test.
Amer.J.Obstet.Gynec. 107 (1970) 124-132
52. PATT, V. u.a. Beeinflussung des Lipoidstoffwechsels durch Östrogen-derivate. In: Östrogene Hypophysentumoren (15.Symp.Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Köln 1969) Schriftl. J.Kracht, Berlin 1969 157-158
53. PROCOPE, B.J. Studies on the urinary excretion, biological effects and origins of oestrogens in postmenopausal women.
Acta endocr. (Kbh.) 135 (1969) 5-110 Suppl. 60

63. TREIBER, L.,
W. RINDT u.
G.W. OERTEL
Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Dinitro-
phenylhydrazin. II. Anwendung der Methode bei
Plasmaanalysen.
Z.klin.Chem. 5 (1967) 102-106
64. VANDE WIELE, R. and
S. LIEBERMAN
The metabolism of dehydroepiandrosterone; in:
Biological Activities of Steroids in Relation to cancer.
Ed.by G.Pincus, New York 1970, 93-105
65. WALTER, R.J.
Male hormone in treatment of menopause.
Amer.J. Obstet. Gynec. 66 (1953) 375-384

Herrn Professor Dr. med. V. Friedberg, Direktor der Universitätsfrauenklinik Mainz, bin ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und die Unterstützung mit Sachmitteln dankbar.

Herrn Professor Dr. rer.nat. Georg W. Oertel, Abteilungsvorsteher der Abteilung für experimentelle Endocrinologie Mainz, danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas, sowie für die Unterstützung und die wertvollen Ratschläge zu dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Walter Rindt, Oberarzt an der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar danke ich vielmals für die Anregungen und Diskussionen bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

- 1945: Am 3.6.1945 wurde ich, Karin Ohmer, geb. Christmann, in Zloczew (Polen) geboren.
Mein Vater ist der Landwirt Herr Fritz Christmann, meine Mutter die Lehrerin Frau Anne-Ruth Christmann, geb. Dobbeck.
- 1952: Einschulung in die Grundschule in Mußbach/Pfalz.
- 1956-1965: Besuch des humanistischen Gymnasiums in Neustadt/Wstr.
- 1965: Am 5.3.1965 Abitur an obengenanntem Gymnasium.
Zum Sommersemester 1965 Immatrikulation an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Medizinische Fakultät.
Ich habe die Hochschule nicht gewechselt.
- 1966: Am 29.3.1966 - Naturwissenschaftliche Vorprüfung.
- 1967: Am 9.10.1967 - Ärztliche Vorprüfung.
- 1971: Am 6.7.1971 - Ärztliche Prüfung.
Am 12.7.1971 Heirat mit Herrn cand. med. Bruno Ohmer vor dem Standesamt in Mainz.
- 1971/1972: Medizinalassistentenzeit
vom 1.10.1971-31.3.1972 an der I. Medizinischen Klinik der Universitäts-Kliniken, Mainz;
vom 1.4.1972-31.7.1972 an der Chirurgischen Abteilung des St. Elisabeth Hospitals, Iserlohn;
vom 1.10.1972-30.11.1972 an der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universitäts-Kliniken, Mainz.
- 1972: Am 30.11.1972 - Approbation.
Seit 1.12.1972 bin ich als wissenschaftliche Angestellte im Rahmen des SFB an der Universitäts-Klinik in Mainz tätig.

